

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①① N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 713 931

②① N° d'enregistrement national :

93 15317

⑤① Int Cl⁶ : A 61 K 31/19

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 20.12.93.

③③ Priorité :

⑦① Demandeur(s) : PARIS Laurence — FR, GUERRY
Arlette — FR et GRUMMEL Jean-Marie — FR.

⑦② Inventeur(s) : Paris Laurence et Sinturel Christophe.

④③ Date de la mise à disposition du public de la
demande : 23.06.95 Bulletin 95/25.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule.*

⑥③ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire : Cabinet Gefib.

⑤④ Nouvelles compositions pharmaceutiques liquides à base d'ibuprofène et leur procédé de préparation.

⑤⑦ L'invention se rapporte au domaine de la chimie pharmaceutique et notamment à celui de la pharmacotechnie.

Elle a pour objet des compositions pharmaceutiques liquides visqueuses à base d'ibuprofène qui consistent en une dispersion du principe actif dans une solution très visqueuse, dont le pH a été ajusté entre 1,0 et 5,0 et de préférence entre 3,0 et 4,0. Cette dispersion contient, en outre, un agent de sapidité, un agent mouillant, un agent édulcorant et un agent d'aromatisation.

Réalisation d'une forme liquide d'ibuprofène à saveur agréable et éventuellement additionnée d'un autre principe actif.

FR 2 713 931 - A1



La présente invention se rapporte au domaine de la pharmacotechnie, c'est-à-dire au domaine de la réalisation de formes galéniques nouvelles, incorporant un principe actif de médicament déjà connu.

La présente invention se rapporte plus particulièrement à une composition pharmaceutique liquide renfermant un principe actif antalgique et/ou anti-inflammatoire en suspension ou en dispersion dans un véhicule visqueux.

La présente invention a spécifiquement pour objet, de nouvelles compositions pharmaceutiques liquides renfermant, à titre de principe actif, de l'ibuprofène en dispersion dans un véhicule aqueux visqueux dont le pH est ajusté.

Le problème posé par la mise en solution de l'ibuprofène dans un milieu aqueux n'est pas simple à résoudre. En effet, il est possible de salifier l'ibuprofène en le dispersant dans un milieu alcalin où il se dissout. Cependant, la saveur de telles préparations est particulièrement désagréable et les solutions techniques pour dissimuler la saveur amère et brûlante des sels d'ibuprofène n'ont pas apporté de progrès sensible (voir demande de brevet européen AESCULAPIUS n° 0.351.353). En effet, même s'il est possible d'enrober l'ibuprofène et ainsi de dissimuler la saveur immédiate, l'amertume reste et persiste dans la bouche dans les minutes qui suivent l'ingestion.

Il était donc souhaitable de mettre au point une formulation dans laquelle l'ibuprofène était dispersée d'une manière homogène et stable, tout en assurant la possibilité d'obtenir une saveur et un arôme qui permettent l'utilisation prolongée d'un tel médicament sans appréhension et sans dégoût.

Ces caractéristiques sont nécessaires pour être assuré que le malade suivra le traitement prescrit pendant toute la durée prévue par le médecin. En effet, lorsqu'une composition pharmaceutique présente une saveur peu agréable, le malade est très peu tenté de l'utiliser d'une manière prolongée et, bien souvent, la durée du traitement est écourtée sans bénéfice thérapeutique réel.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention apportent une solution satisfaisante à ce problème en ce que l'ibuprofène est maintenu sous forme insoluble dans le véhicule aqueux, en ce que le véhicule aqueux se présente sous forme

visqueuse et même gélifiée et, en ce que l'ensemble est additionné d'un agent de sapidité, d'un agent d'aromatisation, d'un agent édulcorant et d'un agent tampon.

Le véhicule aqueux est une solution ou une dispersion d'un composé polymérique synthétique ou naturel, formant un gel, dérivé de l'acide acrylique ou de l'acide méthacrylique, ou bien encore de la cellulose, de carrhagénines ou des gommes xanthanes. La caractéristique d'un tel agent gélifiant est de gonfler au contact de l'eau ou sous l'effet d'un agent tensioactif dispersé dans la phase aqueuse.

Des agents gélifiants répondant à cette caractéristique sont, par exemple, les polymères d'acide acrylique désignés sous la dénomination Carbomères comme ceux commercialisés par la firme Goodrich sous la marque Carbopols 934P, 907, 910, 941, 940 ou 934. On peut également utiliser des polymères d'acide méthacrylique comme celui commercialisé sous la marque Eudragit (ROHM Pharma). On peut encore utiliser des matières plastiques acceptables d'un point de vue pharmaceutique, pour autant qu'elles soient susceptibles de gonfler au contact de l'eau.

On peut également utiliser des alcoyl celluloses comme la méthyl cellulose, l'éthyl cellulose, l'hydroxypropyl cellulose ou l'hydroxypropyl méthyl cellulose.

D'une manière générale, on incorpore à la phase aqueuse de 0.5 à 5% d'agent gélifiant et tout particulièrement de 0.5 à 2%.

Pour les besoins de la mise en suspension, il est nécessaire d'utiliser une matière première présentant une granulométrie particulière. C'est ainsi qu'on utilise de l'Ibuprofène très finement pulvérisé dont la majeure partie des grains présente une taille de l'ordre de 10 microns. Cependant, il n'est pas nécessaire d'avoir recours à une qualité micronisée et on peut considérer que la granulométrie la plus appropriée se situe entre 15 et 35 microns. La densité apparente du produit varie de 0,2 à 0,4 g/cm³. La densité après tassage varie de 0,4 à 0,6 g/cm³.

Le milieu aqueux est constitué par une solution tampon acide. Le pH de ce milieu joue un rôle très important car il contribue d'une part au maintien à l'état solide de l'Ibuprofène en milieu aqueux, et d'autre part il est responsable de l'altération de la saveur amère et brûlante du principe actif au contact de la muqueuse buccale. En effet, la muqueuse buccale présente un pH basique qui provoque la solubilisation partielle de l'Ibuprofène à son contact et entraîne, ainsi, le développement d'une saveur désagréable, amère et brûlante. Par action de la solution tampon, à son niveau, cet effet

est supprimé grâce à sa capacité de compenser l'alcalinité du milieu buccal tout en maintenant un pH acide. A un degré moindre, le pH du milieu contribue à procurer aux compositions liquides, selon l'invention, une saveur qui soit compatible avec l'effet édulcorant et/ou aromatisant des autres additifs. A cet égard, on a trouvé qu'un pH compris entre 1 et 5 et plus particulièrement entre 3 et 4 et surtout entre 3,2 et 3,8 convenait bien et contribuait à donner une saveur de fruits agréable

Cette zone de pH est obtenue en ajoutant à la préparation un acide organique relativement faible comme l'acide citrique ou l'acide tartrique et le milieu est tamponné à cette valeur de pH par addition d'une petite quantité d'un agent alcalin comme par exemple le phosphate disodique ou le citrate monosodique. On peut utiliser également d'autres agents tampon comme l'acide phosphorique, le mono phosphate de sodium, l'acide lactique ou l'acide chlorhydrique.

L'agent de sapidité est en règle générale un polyol. Un agent particulier est choisi notamment parmi le xylitol, le mannitol, le sorbitol, le lactitol, l'iditol ou le glucitol. Le sorbitol ou encore le glycérol sont les agents de sapidité préférés. Leur concentration dans les compositions selon l'invention s'échelonne de 10 à 50 g% de la masse totale et de préférence de 20 à 40g%.

Les compositions selon l'invention renferment en outre un agent mouillant destiné à assurer une bonne dispersion du principe actif. L'agent mouillant est un agent tensioactif non ionique comme un Tween, un Span, un Brij ou un copolymère en bloc polyéthylène/polypropylène. On peut également utiliser un agent tensioactif anionique comme un lauryl sulfate de sodium à des concentrations faibles (0,1 à 0,5%).

La quantité d'agent mouillant non ionique ajouté à la composition s'échelonne entre 0,1 et 1% en poids de la préparation et de préférence de 0.2 à 0.5g%.

L'agent édulcorant est choisi dans le groupe des édulcorants de synthèse autorisés pour l'usage pharmaceutique. On citera à cet égard la saccharine et ses sels, l'aspartame, l'acésulfame, le cyclamate de sodium et les mélanges de ces différents composés. La quantité d'agent édulcorant ajouté dépend de son pouvoir sucrant. Il correspond à une concentration de 0,005 à 1% selon les cas.

La substance aromatisante ajoutée à la composition est un arôme de fruits et l'arôme de fraise, naturel ou synthétique, est celui qui a fourni l'aromatisation la plus appropriée.

L'invention concerne également un procédé de réalisation des compositions liquides à base d'Ibuprofène qui consiste à dissoudre sous agitation l'agent d'ajustement du pH dans un grand volume d'eau puis à y ajouter l'agent mouillant et l'agent de sapidité. On introduit alors l'Ibuprofène en fine dispersion et on maintient l'agitation jusqu'à obtenir une suspension homogène.

Dans un autre récipient, on introduit l'agent gélifiant dans un petit volume d'eau sous forte agitation, à une température comprise entre 10 et 20°C. On maintient l'agitation jusqu'à obtention d'une masse visqueuse homogène, on laisse reposer plusieurs heures pour permettre au milieu de développer une viscosité maximale. A ce gel est ajoutée la suspension tamponnée d'Ibuprofène, ceci sous grande vitesse. A cet ensemble, on ajoute l'agent de conservation, l'agent d'édulcoration, l'agent d'aromatisation et, s'il y a lieu, l'agent colorant.

On maintient sous agitation la suspension pendant toute la durée de l'addition.

La concentration en principe actif peut varier de 1 à 10% en poids de façon à pouvoir réaliser une suspension contenant de 25 à 200 mg, et de préférence de 100 mg ou 200mg d'Ibuprofène dans un volume de liquide s'échelonnant de 1 à 10 ml et de préférence, une suspension contenant 100 mg d'Ibuprofène dans 5 ml de solution.

La suspension peut contenir, en outre, un autre principe actif d'action similaire ou complémentaire ou synergique et notamment, un antalgique comme la codéine ou le dextropropoxyphène.

Les compositions selon l'invention trouvent un emploi en thérapeutique comme médicament antalgique et à des doses plus élevées, comme anti-inflammatoire.

Les exemples de réalisation figurant ci-après sont des modes de réalisation possibles des compositions selon l'invention et ils ne la limitent en aucune façon :

EXEMPLE I

Composition de la suspension visqueuse

Ibuprofène	2 kg
Carbopol 940 P	1 kg
Polysorbate 80	0,20 kg
Acide citrique monohydraté	0,718 kg
Phosphate disodique 12H ₂ O	1,132 kg
Sorbitol	30,0 kg
p-hydroxybenzoate de méthyle sodé.....	0,080 kg

p-hydroxybenzoate de propyle sodé	0,020 kg
Arôme fraise	0,162 kg
Coccine nouvelle	0,001 kg
Saccharinate de sodium	0,045 kg
Eauq.s.p	100 l

EXEMPLE II

Composition de la suspension visqueuse

Ibuprofène	2 kg
Carbopol 940 P	2 kg
Polysorbate 80	0,20 kg
Acide citrique monohydraté	0,718 kg
Phosphate disodique 12H ₂ O	1,132 kg
Glycérol	20,0 kg
p-hydroxybenzoate de méthyle sodé.....	0,080 kg
p-hydroxybenzoate de propyle sodé	0,020 kg
Arôme fraise	0,162 kg
Coccine nouvelle	0,001 kg
Saccharinate de sodium	0,045 kg
Eauq.s.p	100 l

On introduit dans une cuve de 100 l, en acier inoxydable pourvue d'un dispositif d'agitation, 20 ou 50 l d'eau. On y ajoute l'acide citrique et le phosphate disodique. On agite jusqu'à dissolution complète et homogénéité de la solution. On vérifie le pH du milieu puis on ajoute le polysorbate 80 tout en maintenant l'agitation. On dissout ensuite le glycérol ou le sorbitol et on agite jusqu'à ce que la solution soit parfaitement homogène. On introduit alors l'Ibuprofène en pluie et on agite pendant une heure, jusqu'à obtention d'une dispersion homogène puis on laisse reposer.

Dans une autre cuve de 100 l, on introduit 30 ou 50 litres d'eau. On ajoute le carbomère en pluie fine sous forte agitation de 1200 à 5500 t/mn et de préférence à 2000 t/mn. On maintient l'agitation jusqu'à obtention d'une masse visqueuse sans grumeaux pendant environ 30 mn. On laisse reposer la dispersion pendant 8 heures pour laisser le carbomère gonfler complètement. La dispersion est alors très épaisse.

Au bout de 8 heures, on remet en dispersion le contenu de la première cuve par agitation à 1200t/mn.

On transfère la suspension d'Ibuprofène à l'aide d'un dispositif d'aspiration ayant un débit de 1,5 l/mn dans la deuxième cuve dont le contenu est maintenu également sous forte agitation 1200 à 2000 t/mn.

Dans un récipient séparé de 2 l, on dissout le p-hydroxybenzoate de méthyle sodé et le p-hydroxybenzoate de propyle sodé dans 1 l d'eau. On y ajoute le saccharinate de sodium et quand la solution est complète, on verse celle-ci dans la deuxième cuve et on homogénéise par agitation. On ajoute ensuite l'arôme de fraise et le colorant sous forte agitation. On ajuste finalement le contenu de la cuve au volume exact de 100 l par addition d'eau.

Toutes ces opérations sont réalisées à température ambiante et même de préférence à température inférieure à la température ambiante.

REVENDICATIONS

1. Compositions pharmaceutiques liquides à base d'Ibuprofène caractérisées en ce que le principe actif est dispersé dans un liquide aqueux visqueux dont le pH est ajusté, et qui renferme un agent mouillant.
2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1° dans laquelle le liquide aqueux est une solution aqueuse d'un agent de sapidité.
3. Composition pharmaceutique selon la revendication 1° ou la revendication 2° dans laquelle le liquide aqueux visqueux est une dispersion d'un agent gélifiant d'origine naturelle ou synthétique.
4. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 3° dans laquelle le liquide aqueux visqueux est une dispersion de carbomère.
5. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 4° dans laquelle la concentration de carbomère varie de 0,5 à 2%.
6. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 5° dans laquelle la valeur du pH s'échelonne de 1,0 à 5,0
7. Composition pharmaceutique selon la revendication 6° dans laquelle la valeur du pH est ajustée entre 3,0 et 4,0.
8. Composition pharmaceutique selon la revendication 7° dans laquelle la valeur du pH est obtenue au moyen d'une solution tampon.
9. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 8° dans laquelle l'agent mouillant est un agent tensio-actif de préférence non ionique.
10. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 9° dans laquelle l'agent de sapidité est un polyol choisi parmi les triols, les hexitols, les pentitols et les dihexitols.
11. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 10° dans laquelle la suspension aqueuse contient en outre un agent édulcorant choisi dans le groupe

formé de la saccharine, de l'aspartame, de l'acesulfame et du cyclohexyl sulfamate de sodium

12. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 11° dans laquelle on ajoute aussi un agent d'aromatisation comme par exemple un arôme de fruits
13. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications précédentes dans laquelle la teneur en principe actif s'échelonne de 500 mg à 2500 mg pour 100 ml.
14. Composition pharmaceutique à base d'Ibuprofène selon l'une des revendications 1 à 13° dans laquelle on ajoute au principe actif un autre principe actif d'action similaire, complémentaire ou synergique et, notamment, un antalgique.
15. Procédé de production de compositions pharmaceutiques liquides à base d'Ibuprofène qui consiste à réaliser dans un premier temps, une solution aqueuse d'un agent de sapidité additionnée d'un agent tampon permettant d'ajuster le pH, et d'un agent mouillant, d'y disperser l'Ibuprofène en poudre d'une granulométrie déterminée, à réaliser à part une dispersion d'un agent gonflant qu'on laisse reposer jusqu'à formation d'un gel, à ajouter la suspension de principe actif sous agitation, à la solution d'agent gonflant et à maintenir l'agitation jusqu'à obtention d'une dispersion aqueuse visqueuse homogène puis à y ajouter l'agent édulcorant et l'agent d'aromatisation et les adjuvants usuels et finalement, à ajuster la suspension à la concentration désirée par addition d'eau.

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE**
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 494885
FR 9315317

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée	
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
Y	EP-A-0 468 232 (SS PHARMACEUTICAL CO. LTD.) * revendications * * page 2, ligne 55 - ligne 58 * * page 3, ligne 1 - ligne 21 * ---	1-15	<div>DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.5)</div> <div>A61K</div>
Y	EP-A-0 405 930 (MCNEILL-PPC INC.) * revendications * * exemples * ---	1-15	
Y	EP-A-0 390 369 (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) * revendications * * exemples 1-2 * ---	1-15	
Y	WO-A-93 13770 (J.JUNG) * revendications 1,4-6 * * page 6, ligne 16 - ligne 30 * ---	1-15	
Y	DATABASE WPI Week 9312, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 93-100632 (12) * abrégé * & WO-A-93 04670 (SHOWA YAKUHI KAKO KK) 18 Mars 1993 ---	1-15	
Y	FR-A-2 400 363 (THE UPJOHN COMPANY) * revendications * * page 3, ligne 11 - ligne 24 * * page 7, ligne 1 - ligne 2 * * page 10, ligne 1 - ligne 16 * -----	1-15	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
30 Août 1994		Scarponi, U	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ----- & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

DERWENT-ACC-NO: 1995-226934**DERWENT-WEEK:** 200253*COPYRIGHT 2008 DERWENT INFORMATION LTD*

TITLE: New compsn. comprising an aq.
Ibuprofen dispersion uses a gel and
avoids the bitter taste; it has
analgesic and anti-inflammatory use

INVENTOR: PARIS L; SINTUREL C

PATENT-ASSIGNEE: GRUMMEL J[GRUMI] , GUERRY A[GUERI] ,
INTERPHARM DEV[INTEN] , PARIS L
[PARII]

PRIORITY-DATA: 1993FR-015317 (December 20, 1993)**PATENT-FAMILY:**

PUB-NO	PUB-DATE	LANGUAGE
FR 2713931 A1	June 23, 1995	FR
WO 9517177 A1	June 29, 1995	FR
EP 684819 A1	December 6, 1995	FR
EP 684819 B1	November 28, 2001	FR
DE 69429252 E	January 10, 2002	DE
ES 2169119 T3	July 1, 2002	ES

DESIGNATED-STATES: CA US AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE
IT LU MC NL PT SE AT BE CH DE DK ES
FR GB GR IE IT LI LU NL PT SE AT BE
CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL
PT SE

APPLICATION-DATA:

PUB-NO	APPL- DESCRIPTOR	APPL-NO	APPL-DATE
FR 2713931A1	N/A	1993FR- 015317	December 20, 1993
DE 69429252E	N/A	1994DE- 629252	December 19, 1994
WO1995017177A1	N/A	1994WO- FR01481	December 19, 1994
EP 684819A1	N/A	1994WO- FR01481	December 19, 1994
EP 684819B1	N/A	1994WO- FR01481	December 19, 1994
DE 69429252E	N/A	1994WO- FR01481	December 19, 1994
EP 684819A1	N/A	1995EP- 904561	December 19, 1994
EP 684819B1	N/A	1995EP- 904561	December 19, 1994

INT-CL-CURRENT:

TYPE	IPC DATE
CIPS	A61K31/19 20060101
CIPS	A61K9/00 20060101

ABSTRACTED-PUB-NO: FR 2713931 A1**BASIC-ABSTRACT:**

Ibuprofen-based compsns. comprise the active ingredient dispersed in a viscous aq. liq., of which the pH is adjusted and which contains a wetting agent.

USE - The compsns. have therapeutic use as painkillers or at higher doses as anti-inflammatory prepsn..

ADVANTAGE - Ibuprofen can be dissolved in alkaline medium as salts but the soln. has a disagreeable bitter burning taste. Encapsulation gets rid of the immediate taste but the bitterness remains and persists in the mouth after ingestion. The claimed compsns. avoid these problems by maintaining the Ibuprofen in an insoluble form.

TITLE-TERMS: NEW COMPOSITION COMPRISE AQUEOUS
IBUPROFEN DISPERSE GEL AVOID BITTER TASTE
ANALGESIC ANTI INFLAMMATION

DERWENT-CLASS: B05 B07

CPI-CODES: B10-C04; B12-M03; B14-C01; B14-C03;

CHEMICAL-CODES: Chemical Indexing M2 *01*
Fragmentation Code G013 G100 J0 J011
J1 J171 M210 M214 M232 M240 M281 M312
M321 M331 M340 M342 M372 M391 M414
M431 M510 M520 M531 M540 M782 P411
P420 Specific Compounds R01987
Registry Numbers 11680 145463 7556

UNLINKED-DERWENT-REGISTRY-NUMBERS: ; 1987U

SECONDARY-ACC-NO:

CPI Secondary Accession Numbers: 1995-104325